

免疫正常者に生じた *Mycobacterium fortuitum* による 手術部位感染症・多発リンパ節炎

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床感染症科

阿部 雅広 荒岡 秀樹

57 歳，女性

主訴：発熱，両腋窩・左鼠径部の疼痛・発赤・腫脹

現病歴：前医入院 2 ヶ月前，前医で生体腎移植のドナーとして腹腔鏡下左腎摘出術にて左腎を提供した。周術期はフロモキシセフ 2g/日静注を 8 日間投与されるも，正中切開創の疼痛・腫脹が完治せず，術後 8 日目よりセフカペン・ピボキシル 300mg/日の内服投与が 7 日間なされ，術後 15 日で退院となった。前医入院 2 週間前に自宅で創部が離開，その 4 日後に両側腋窩部・左鼠径部の腫脹が出現した。創部浸出液より緑膿菌が検出されたため，前医入院 2 日前よりレボフロキサシン 500mg/日の内服が開始されたが，その後 38 度の発熱を認め，両側腋窩部・左鼠径部の腫脹も持続するため前医に入院した。前医入院後 15 日で当院紹介となり，転院となった。

既往歴：32 歳時，腰椎椎間板ヘルニア（手術），41 歳時，子宮筋腫（子宮摘出術）

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙 なし，飲酒 機会飲酒，常用薬 なし，趣味 ガーデニング，ペット 犬 1 匹

当院入院時身体所見：身長 162.7cm，体重 55.1kg，BMI 20.8，体温 36.8℃（解熱薬使用後），血圧 114/72mmHg，脈拍 73 回/分・整，呼吸数 12 回/分
意識：GCS E4V5M6

頭頸部：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし

胸部：呼吸音 ラ音聴取せず，心音 心雑音なし

腹部：平坦・軟，腸蠕動音異常なし，正中に 3cm 程度の離解した手術創あり

リンパ節：右腋窩部 長径 5cm×短径 4cm の発赤・疼痛・腫脹部位あり，左腋窩部 長径 3cm×短径 2cm の疼痛・腫脹部位あり，左鼠径部 長径 5cm×短径 4cm の発赤・疼痛・腫脹部位あり

当院入院時検査所見：

血算：WBC 9,600/μL (Seg 79.7%，Mono 6.1%，Lym 13.1%)，Hb 11.2g/dL，Plt 337,000/μL

生化学：AST 16IU/L，ALT 6IU/L，LD 162IU/L，ALP 280IU/L，γGT 14IU/L，T-Bil 0.8mg/dL，BUN 11mg/dL，Cre 1.0mg/dL，Na 136mmol/L，K 5.1mmol/L，Cl 99mmol/L，CRP 5.7mg/dL

その他検査所見：IgG 1,336mg/dL，IgA 432.9mg/dL，IgM 109mg/dL，HIV 抗体 陰性

鑑別疾患のリスト（下線は両プロブレムリストに共通する菌）

#1. 両腋窩・左鼠径リンパ節炎

#2. 腹部手術創の感染

❖ #1 として鑑別に挙げられる菌

・グラム陽性菌：黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA)，連鎖球菌

・抗酸菌：非結核性抗酸菌 > 結核

・グラム陰性菌：バルトネラ

・真菌：クリプトコックス

・ウイルス：EBV（CMV は細胞性免疫正常者では考えにくい）

・その他非感染症：悪性リンパ腫，サルコイドーシス

❖ #2 として鑑別に挙げられる菌

・グラム陽性菌：黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA)，連鎖球菌，表皮ブドウ球菌

・グラム陰性菌：大腸菌などの腸内細菌，ブドウ糖非発酵菌

・抗酸菌：非結核性抗酸菌 > 結核

入院後経過：腎移植ドナーに生じた遷延する発熱，両腋窩・左鼠径部腫脹・発赤，腹部手術創の離解・排膿を認めたことから，多発リンパ節炎・手術部位感染症の状態と考えられた。原因微生物としては上記リストを挙げた。

入院後撮影された造影 CT 検査では両側腋窩・左鼠径部リンパ節腫脹が認められた (Fig. 1)。入院後に採取された血液培養・血液抗酸菌培養検査結果は

Fig. 1 胸腹鼠径部造影CT. 腋窩・左鼠径部に腫大したリンパ節を認めた (白矢印).

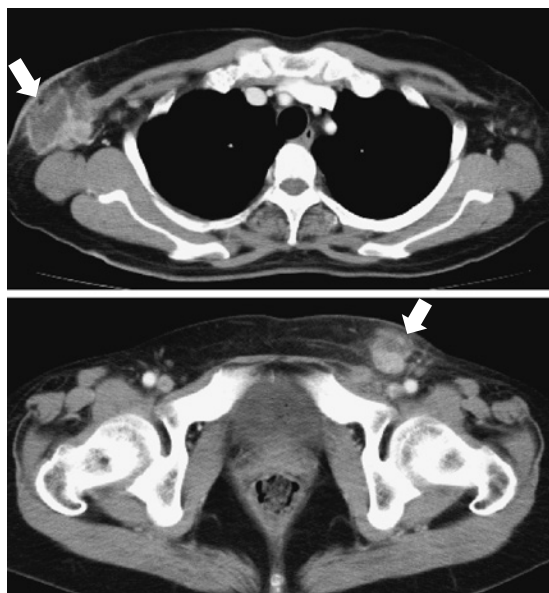
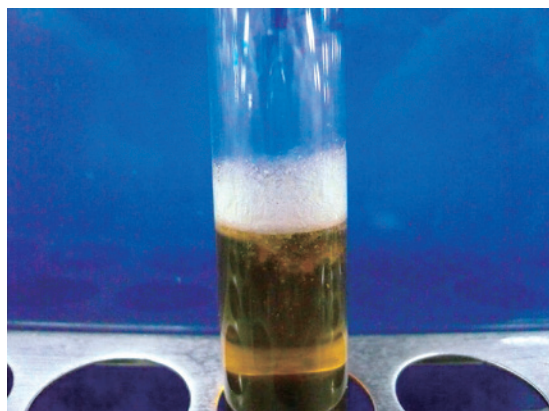


Fig. 2 培養開始後6日目のGAM半流動培地の所見. 表面近くの培地上部に不明瞭な濁りを認めた.

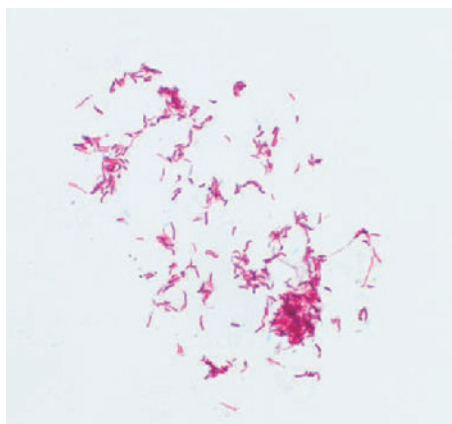


陰性であり、参考所見として検査したインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) の結果は陰性であった。

原因菌検索目的にリンパ節生検を実施した。生検検体のGram染色・Ziehl-Neelsen染色は陰性であった。リンパ節生検後、ピペラシリン・タゾバクタム+バンコマイシンの静注治療を開始したが、連日39℃台の発熱が持続した。リンパ節生検後6日でGAM半流動培地に変化を生じ (Fig. 2)、血液寒天培地にも菌の発育が認められた。培地に生えた菌のGram染色ではグラム陽性桿菌様の細菌、Ziehl-Neelsen染色も陽性となる菌が観察された (Fig. 3)。

両側腋窩リンパ節・左鼠径部リンパ節の内容液及び腹部正中の手術部浸出液のいずれの検体からも上

Fig. 3 リンパ節生検検体より培養陽性となった菌のZiehl-Neelsen染色。Ziehl-Neelsen染色陽性となる桿菌を認めた。



述した菌が陽性となり、菌種同定目的に実施されたDNA-DNA hybridization法 (DDH) により *Mycobacterium fortuitum* と同定された。以上より *M. fortuitum* による手術部位感染症・軟部組織感染症・多発リンパ節炎と診断し、イミペネム・シラスタチン+アミカシン+クラリスロマイシンの併用療法を開始した。併用療法後も発熱の持続を認めたため、2回の切開・排膿術を実施した。その後、クラリスロマイシンへの誘導耐性の可能性も考慮し、イミペネム・シラスタチン+アミカシン+シプロフロキサシンの静注に変更、計7週間の治療を行った後、シプロフロキサシン+スルファメトキサゾール/トリメトプリムの内服に変更した。その後判明した薬剤感受性試験結果 (Table 1) を勘案し、シプロフロキサシン+ドキシサイクリンの内服へ変更し、退院となった。退院後、計1年6ヵ月の治療期間を設定し、完治した。

症例の疑問点から研究的考察へ：本症例は、免疫正常者に発症した *Mycobacterium fortuitum* による手術部位感染症・多発リンパ節炎の一例である。両側腋窩・左鼠径リンパ節の生検検体より抗酸菌が培養され、DDH法を用いた解析により、*M. fortuitum* と同定され、薬剤感受性試験も参考に、計1年6ヵ月の治療を行うことで、完治した。本症例からは、迅速発育抗酸菌の疫学、治療方針選定の困難さに焦点を絞り、以下の疑問点を挙げて議論することとした。

Table 1 *M. fortuitum* の薬剤感受性試験結果 (単位 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

	Minimum Inhibitory Concentration (MIC)	感受性試験結果判定
リネゾリド	≤ 1	S
クラリスロマイシン	16 (14 日後判定で 32)	R
アミカシン	≤ 1	S
イミペネム	2	S
トブラマイシン	8	I
シプロフロキサシン	≤ 0.12	S
ミノサイクリン	4	I
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	38/2	R

本症例の疑問点

1. 迅速発育抗酸菌感染症の疫学は？
2. 本症例では本当に免疫不全が存在しなかったのか
3. 薬剤感受性試験の現状と課題
4. 迅速発育菌抗酸菌に対する抗菌薬選択・治療期間について

“本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

獨協医科大学感染制御センター，感染制御・臨床検査医学講座

東京女子医科大学 感染症科

吉田 敦

問1：迅速発育抗酸菌感染症とその疫学は？

まず本症例における問題点を考察する前に，迅速発育抗酸菌(Rapidly growing mycobacteria: RGM)とそれによる感染症についてその要点を押さえておくことにしたい。

抗酸菌 *Mycobacterium* 属には現在 175 菌種が提唱されており(2016年7月10日現在)¹⁾，その中で液体培地では数日，固形培地では数日から1週間で発育が認められるものを迅速発育菌と定義している²⁾。抗酸菌の分類には長く Runyon 分類が使われてきたが，RGMはRunyon IVに該当する。80菌種以上に上るが，特にこの3年間で提唱されたRGMは8菌種あり，新菌種の提唱が著しい¹⁾。少なくともTable 1に示すような6群に大別できるとされている。

微生物検査では，血液寒天培地や血液培養ボトルでも発育可能であるが，単なる日常的にみられるグラム陽性桿菌として他菌と誤られやすく，したがって汚染菌として扱われてしまうことがある。一方RGMは水や土壌などに普遍的に存在しているので，検出された場合はその臨床状況を十分勘案しながら病的意義を解釈する必要がある。なお迅速発育菌とはいえ，培養期間が2から4日では発育はほとんど認められないか，微小のため，一般細菌としての培養検査では見過ごされてしまいがちである。

臨床病態としては主に，皮膚・軟部組織感染症，呼吸器感染症，術後の創部感染症(眼科手術，脂肪吸引術など形成外科的な手術を含む)，デバイス感染症(血管内カテーテル，ペースメーカー)，腹膜透析時の出口部の感染症と腹膜炎を生じる。中には菌血症や骨髄炎に至る例もある。病態・臨床像は多彩であり，かつ患者の基礎状態によって大きく左右される(Table 2)²⁾³⁾。また病原性は高くないのが普通である一方，潜行性に進行して，徐々に完成に至るといった長い経過を取りうる。例えば皮膚軟部組織感染症であれば，①受傷や処置直後ではなく，数か月経過したのち発症してくる，②局所に明らかな外傷がなくとも血流を通して骨病変を形成するという特徴がある⁴⁾。免疫状態による差も大きく，免疫正常者では毛嚢炎様であったものが，免疫不全者では広範囲で多発した病変をみることもある(Fig. 1)。

さらに菌種による差も明らかに指摘されており，本症例で検出された *M. fortuitum* は免疫低下のない者では，RGMの皮膚感染症の60%，手術部位感染症(主に心臓血管・乳腺手術)の60~80%を占めるという(Table 2)²⁾。

またRGMは環境中に普遍的に存在すると述べたが，米国の土壌を調べた場合の培養陽性率は30-78%で，気温の上がる夏から秋にかけて検出率が高くなり，テキサス州ヒューストンでは平均気温15℃以上，あるいは月間降水量120mm以上で臨床検体からの検出が増加し，さらに平均気温21℃以上になると集団発生がみられたという⁶⁾。本症例で原因となった *M. fortuitum* も地表水，地下水，河川，さらには製氷機からも検出されている。RGMはまた，バイオフィームの中やアメーバの中に存在することも知られており，それが水系感染や治療抵抗性を生じる要因ともされている⁷⁾。

本症例の問題点とそれに関する考察

問2：リンパ節から検出された *M. fortuitum* は手術部位から侵入したのか？

本症例では経過上，左腎摘出術の手術部位感染症が先行し，およそ2週間ほどおいて両腋窩リンパ節・左鼠径リンパ節・軟部組織感染が生じている。上記の通り *M. fortuitum* は術後の創部感染症の原因菌ではあるが，本例では創部からの培養には成功していない。ただし緑膿菌は検出されており，緑膿菌が水系感染と関連があることを考えると，同様に水系感染を来しやすい本菌も疑わしいところである。なお寒天培地上緑膿菌の発育は早いので，本菌のコロニーが覆われてしまったり，培養期間が短かった可能性はある。

問3：創部から侵入した *M. fortuitum* の播種性感染症と考えてよいか。その場合にリンパ節に至る経路は何か？

これまでの報告では，*M. fortuitum* による播種性感染症は比較的少ないとされてきた。文献を渉猟してみると，Table 3のように明らかにデバイス感染やIV drug userを除いた例においても，外傷や免疫

不全がなくとも、遠隔箇所に変を生じた症例がある^{8)~10)}。本例も特に免疫不全を疑う既往はなく、免疫低下を来す薬剤の服用もなかったが、他に免疫低下を来す原因・要因がなければ、本菌による播種性

感染例として非常に珍しいといえる。

またRGMが播種するルートとして、非結核性抗酸菌一般にみられるようにリンパ行性に病変を形成した可能性がある。体表からの感染がほぼ同時に2か所以上で生じることもありうるが、本例ではリンパ節には傷などはなく、統一的に考えると手術創部からリンパ節へリンパ行性に播種したと考えるのが妥当ではなかろうか。

Table 1

① <i>M. fortuitum</i> complex <i>M. fortuitum</i> , <i>M. peregrinum</i> など約 10 菌種
② <i>M. abscessus</i> complex <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> (sensu stricto) <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> “ <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> ” (“ <i>M. massiliense</i> ”) ・ <i>M. chelonae</i>
③ <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. phocaicum</i> など
④ <i>M. smegmatis</i> , <i>M. goodii</i> など
⑤ <i>M. canariensis</i> など
⑥ <i>M. mageritense</i> , <i>M. wolinski</i> など

問4：播種性感染の基礎には、免疫不全があったのではないか？

上記のようにRGMが播種することは非常に珍しく、通常は何らかの免疫異常や素因があると疑うべきであろう。タイでサルモネラ症やペニシリウム症、Sweet病や乾癬の既往がある患者が、両側頸部リンパ節炎を伴う播種性感染を来した例が2000年以降相次いで報告され¹¹⁾¹²⁾、最終的にインターフェロンγ

Table 2 RGMの臨床病態

菌種	代表的な感染症（免疫低下なし）	代表的な感染症（免疫低下あり）
<i>M. fortuitum</i>	RGMによる皮膚感染症の60%、血管内カテーテル感染症、RGMによるSSIの60~80%（心臓血管、乳腺など）、肺感染症（少数）	血管内カテーテル感染症、CAPD腹膜炎（播種性感染症は少ない）
<i>M. chelonae</i>	外傷後の創部感染（局所）、外傷後・術後の角膜感染症	播種性感染症（菌血症、骨髄炎、皮膚）、血管内カテーテル感染症
<i>M. abscessus</i>	RGMによる慢性肺感染症の80%、外傷後の創部感染（局所）、SSI、慢性中耳炎	播種性感染症（菌血症、骨髄炎、皮膚）、血管内カテーテル感染症
<i>M. smegmatis</i> group	外傷後の創部感染（局所）、SSI、開放骨折後の骨髄炎、リポイド肺炎・アカラシアを伴う肺感染症	
<i>M. mageritense</i>		血管内カテーテル感染症
<i>M. mucogenicum</i>	痰から汚染菌として検出	水系感染症、血管内カテーテル感染症

文献2より改変して引用

Fig. 1 皮膚軟部組織感染症とRGM



M. fortuitum (免疫正常)

M. chelonae (免疫低下)

(左は文献5より引用、右は自験例)

Table 3 *M. fortuitum* による播種性感染 (明らかなデバイス感染や IV drug user を除く)

・78歳男性, 免疫不全なし, 間質性肺炎, 肺病変, 背部・肩・肘前窩結節, 腋窩リンパ節病変 (1990: 文献8)
・21歳女性, 膝の関節鏡を受けた1か月後に両下肢に有痛性結節を来した. CD4 588/mm ³ (1998: 文献9).
・45歳男性, 外傷や免疫不全のない海軍軍人: 右腕, 体幹, 頸部に多数の膿疱性丘疹 (1999: 文献10)
・タイ北部で, 免疫不全が明らかでない者の, 両側頸部リンパ節炎を伴う播種性感染. サルモネラ症やペニシリウム症の既往あり (2000: 文献11), Sweet病や乾癬を合併 (2007: 文献12). 台湾でも同様の例が存在, IFN- γ 中和抗体が88%で証明された (2012: 文献13)
・74歳女性, 進行性の肺病変と両側の頸部リンパ節腫脹. IFN- γ 中和抗体陽性 (2014: 文献14)

Table 4 DDH Mycobacteria と RGM の同定

<ul style="list-style-type: none"> ・DNA-DNA Hybridization ・TB complex を含む 18 菌種が対象. うち RGM は 4 菌種 ・多くの施設で使用されている ・誤同定がある ・コードにない菌名は同定できない ・遺伝子検査 (16S rRNA, <i>rpoB</i>, <i>hsp65</i>) に及ばない ・遺伝子検査が利用できない or 迅速に結果が知りたい場合: MALDI-TOF
<p>正確な菌名に基づかないと, 臨床的な entity がはっきりしない 菌種が同定されれば, 薬剤感受性がある程度予想できる</p>

Table 5 RGM の薬剤感受性 (感性: %)

	<i>M. abscessus</i> sensu stricto	<i>M. abscessus</i> complex (獨協・鈴木ら n=144)	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
CAM	~ 20	46	~ 20	~ 25
IPM	~ 50	30	~ 50	~ 60
AMK	70	97	~ 50	~ 50
TOB		17		~ 50
MFLX/LVFX	~ 15/<5	24/15	~ 50	~ 25/~ 20
MINO or DOXY	<5	10	~ 50	~ 20
ST		18	~ 50	
LZD	~ 50	60	~ 50	~ 25

文献3と自施設のデータにより作成

(IFN- γ) 抗体を後天的に獲得したためであることが判明した¹³⁾. 本邦でも進行性の肺病変と両側の頸部リンパ節腫脹を来した74歳の女性が, IFN- γ 中和抗体陽性であったことが2014年に報告された¹⁴⁾. 本例においても追加試験として, QuantiferonとIFN- γ 中和抗体とを測定したが, 両者とも陰性であった.

他の遺伝的素因についても既に数多くの知見が得られており, 代表的なものだけでも, IL-12・IFN γ パスウェイでのIL-12やIFN γ のレセプター変異, IFNとIL-27のシグナル伝達に関与するSTAT1の欠損, 造血や血管新生に関わる転写因子であるGATA2欠損などが指摘されている. このうち成人期に発症しうるものはSTAT1の部分欠損や

GATA2欠損とされる¹⁵⁾. 本例ではこれらの詳細な解析は行っておらず, 既報との一致も十分ではないが, 今後の検討課題と思われる.

問5: RGMの同定と薬剤感受性試験に関する注意点は?

通常の微生物検査では, RGMの同定はDNA-DNA hybridizationであるDDHマイコバクテリア[®]を使用している施設が多いと思われる. 本キットは結核菌群を含む18菌種の同定が可能だが, この中に含まれるRGMは*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*の4菌種に過ぎず, 他は同定不能である (Table 4). さらに菌種間で交差し, 誤同定して

Table 6 RGM 感染症の治療（特に肺外感染症）

<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>M. fortuitum</i> IPM + AMK (2-6 weeks), その後, fluoroquinolone, CAM, ST, DOXY から 1-2 剤を 2-6 か月 ・ <i>M. chelonae</i> IPM + (CAM, DOXY, CPMX など), TOB 選択可の可能性あり 播種性感染症なら 6 か月間 ・ <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> (sensu stricto) / <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> 最も耐性が強い, IPM, CAM の感性率も低い, IPM + AMK + CAM でも限定的な効果に留まる. 感性のある薬剤をさらに併用. ・ “<i>M. massiliense</i>” CAM 感性率が高く, 治療成績がよい.
標準化されていない：菌種，基礎疾患，感受性，バイオフィームなどの影響

Table 7 未解決の課題

<ul style="list-style-type: none"> ・ ブレークポイント (Tigecycline を含む) ・ 適切な治療期間 ・ 耐性誘導メカニズム：複数の薬剤が同時に耐性になる例を経験する (多剤併用療法の限界) ・ 薬剤の agonism, antagonism ・ 併用による薬剤感受性判定 ・ 経口薬にスイッチした場合の薬剤選択 ・ CAPD 腹膜炎での治療法 ・ 株による治療効果の違い

しまうこともある¹⁶⁾¹⁷⁾. このため世界的には遺伝子検査により同定するのが主流であるが, 16S rRNA は菌種間で相溶性が高いので, *rpoB* (RNA ポリメラーゼユニット B 遺伝子) や *hsp65* (ヒートショック蛋白 65) といったより相溶性が低い (分別能が高い) ハウスキーピング遺伝子のシーケンズを行い, これら複数を総合して, 菌種ないし亜種 subspecies を決定する. しかしながらこの方法は煩雑で, 時間とコストがかかるのが弱点で, これを補う方法として MALDI-TOF がある. MALDI-TOF は迅速性とコストに優れるが, 亜種の決定まで行うためには, 単にデータベースで上位に挙がった菌名だけでは不十分で, subspecies に特徴的なピークまで注目する必要がある¹⁸⁾. 菌種を最終的に決定する意義は, ①正確な菌名に基づかないと, 臨床的な意義や固有の概念・病態がはっきりしない, ②菌種が同定できれば, 薬剤感受性がある程度予想できるためである.

ところで, RGM は結核菌群や *M. avium* complex (MAC) とは異なり, 一般的な抗結核薬は無効である (ニューキノロンを除く). したがって一般細菌に対する抗菌薬を用いる訳であるが, 各薬剤に対する感受性は, 菌種でも株間でも異なる. このためできる限り感受性試験結果を参考にするのが望ましい

[同様の理由で, MAC などの遅発育菌を主な目的とした非結核性抗酸菌用の感受性試験法 (プロスミック NTM[®]) は RGM には適さない].

薬剤感受性試験法には, 微量液体希釈法, Agar disk elution, E-test などがあるが, この中で最も確立されているのは微量液体希釈法である. CLSI も本法を採用しており, その詳細は 2011 年に刊行された M24-A2¹⁹⁾ を参照いただきたいが, Cation を調整した Mueller-Hinton Broth を用い, 72 時間経過後に判定する. ただしクラリスロマイシンは培養期間を 14 日まで延長して, 72 時間後と 14 日を比較し, 誘導耐性の有無を判断する. ただし薬剤によっては, 臨床的有効性との関連や, ブレークポイントに議論があるものがある. この点ではまだ発展途上にあると言える. なお残念ながら本邦では RGM の感受性試験用に市販されている微量液体希釈法のプレートはまだない. 上記の CLSI 法に準拠してわれわれの施設で測定した結果を含め, 菌種ごとの感性率を Table 5 に示す.

問 6：迅速発育抗酸菌感染症に対する抗菌薬選択・治療期間

迅速発育菌に対する治療は上記の通り, 病態や菌種, 薬剤感受性によって異なるが, 複数の抗菌薬を併用すること, 治療は長期にわたること, クラリスロマイシンの有効性が鍵になることが重要である²⁾³⁾²⁰⁾. そしてクラリスロマイシンの耐性ないしは誘導耐性が予想されるような菌種 (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. mageritense* など) ではクラリスロマイシン単独での治療は行わない. なお *M. abscessus* は他菌に比べ耐性を有する薬剤が多いばかりか, 抗菌薬単独での治療は不成功に終わることがしばしばである. 最も有効性が期待されるイミペネム + アミカシン + クラリスロマイシンによる治療で

も、肺感染症や播種性感染症に対し、臨床的には改善しても、菌の消失はなかなか得られない例を経験する。しかしながら治療に関する比較試験はほとんどなされていないのも事実であり、最も有効な組み合わせもまだ不明といえる。なお Tigecycline は MIC が低いことが判明しており、海外では多剤併用のうちのひとつとしてしばしば加えられている。

Table 6 には特に肺外感染症での推奨治療を示した。健康成人に生じた限局性の皮膚軟部組織感染症のおよそ60%は *M. fortuitum* によるものであること、これに対して *M. chelonae* による皮膚軟部組織感染症は主に免疫不全者であることが、背景にあることにも留意されたい。本例のような *M. fortuitum* の播種性感染症に対する治療も不明と言ってよく、静注薬での反応をみながら感受性のある経口薬に切り替えてゆくという原則論に従ったものになる。治療期間は4~6か月以上であるので、本例は改善までに長期間を要した例になる。なお一般的に静注薬から経口薬に切り替えると、臨床的な改善はゆっくりになったり、乏しくなったりすることを経験する。

以上の議論から、RGM 感染症の臨床上の問題点や課題を Table 7 にまとめた。菌側のファクターとしても、多くの抗菌薬に様々な耐性機序をそれも複数持っていることが明らかになっており（例えば全ゲノム解析によれば、*M. abscessus* は9個のβラクタマーゼ遺伝子を持つが、結核は2個に過ぎないという³⁾）、菌種のみならず株による治療効果の差もあると推測される。また薬剤の agonism, antagonism についても情報は極めて少ない。基礎、臨床の両方から集学的な検討がなされることが必要であり、感染症学の中で今後重点的に注力されねばならない分野であるといえる。本シンポジウムでの議論がその嚆矢になれば幸甚である。

文献

- 1) List of prokaryotic names with standing nomenclature. <http://www.bacterio.net/> (2016年7月10日アクセス)
- 2) Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr : Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2002 ; 15 : 716—46.
- 3) Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr : Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2012 ; 25 : 545—82.
- 4) Kothavade RJ, Dhurat RS, Mishra SN,

Kothavade UR : Clinical and laboratory aspects of the diagnosis and management of cutaneous and subcutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 ; 32 : 161—88.

- 5) Macente S, Helbel C, Souza SF, Siqueira VL, Padua RA, Cardoso RF : Disseminated folliculitis by *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent woman. An Bras Dermatol. 2013 ; 88 : 102—4.
- 6) Han XY : Seasonality of clinical isolation of rapidly growing mycobacteria. Epidemiol Infect. 2008 ; 136 : 1188—91.
- 7) van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D : Environmental sources of rapid growing nontuberculous mycobacteria causing disease in humans. Clin Microbiol Infect. 2009 ; 15 : 888—93.
- 8) Burns DN, Rohatgi PK, Rosenthal R, Seiler M, Gordin FM : Disseminated *Mycobacterium fortuitum* successfully treated with combination therapy including ciprofloxacin. Am Rev Respir Dis. 1990 ; 142 : 468—70.
- 9) Silvestre Salvador JF, Betlloch MI, Alfonso R, Ramón RL, Morell AM, Navas J : Disseminated skin infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998 ; 11 : 158—61.
- 10) Passeron T, Desruelles F, Fosse T, Weiller M, Perrin C, Lacour JP, *et al.* : Disseminated papulopustular eruption due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. Clin Infect Dis. 1999 ; 28 : 924—5.
- 11) Chetchotisakd P, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Jirattanapochai K, Choonhakarn C, Chaiprasert A, *et al.* Disseminated infection due to rapidly growing mycobacteria in immunocompetent hosts presenting with chronic lymphadenopathy : a previously unrecognized clinical entity. Clin Infect Dis. 2000 ; 30 : 29—34.
- 12) Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Mootsikapun P, Assanasen S, Chaiwarith R, Anunnatsiri S : Disseminated nontuberculous mycobacterial infection in patients who are not infected with HIV in Thailand. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 421—7.
- 13) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, *et al.* : Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 2012 ; 367 : 725—34.
- 14) Suzuki K, Terada J, Sasaki Y, Kawasaki T, Naito Y, Sakurai T, *et al.* : Pulmonary *Mycobacterium fortuitum* infection with cervical lymphadenitis in a patient carrying autoantibodies to interferon- γ . Intern Med. 2014 ; 53 : 1361—4.

- 15) Wu UI, Holland SM : Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015 ; 15 : 968—80.
- 16) 長沢光章 : 遺伝子検査. 結核菌検査指針2007, 財団法人結核予防会, 2007 ; p.81—94.
- 17) DDH マイコバクテリア ‘極東’ 添付文書. 平成26年7月改訂.
- 18) Suzuki H, Yoshida S, Yoshida A, Okuzumi K, Fukusima A, Hishinuma A : A novel cluster of *Mycobacterium abscessus* complex revealed by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 ; 83 : 365—70.
- 19) Clinical and Laboratory Standards Institute : Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes : Approved Standard-Second Edition, 2011.
- 20) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, *et al.* : An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367—416.

症 例

気胸を合併した肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の 1 例

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

萩原 恵里 関根 朗雅 佐藤 友英 馬場 智尚
 篠原 岳 遠藤 高広 十河 容子 西平 隆一
 小松 茂 松本 裕 小倉 高志 高橋 宏

(平成 19 年 8 月 15 日受付)

(平成 19 年 11 月 8 日受理)

Key words: nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium fortuitum*, pneumothorax

序 文

非結核性抗酸菌症の発症率は年々増加傾向にあり、診断法の進歩にもより種々の非結核性抗酸菌症が報告されている。*Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum*) は迅速発育型の非結核性抗酸菌であり、まれに肺感染症の起炎菌となるが、同菌による肺病変に合併した気胸は今までに報告されていない。今回我々は、気胸を合併した肺 *M. fortuitum* 感染症の貴重な 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：39 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：母・弟，気管支喘息。

既往歴：25 歳気管支喘息・慢性 C 型肝炎，36 歳糖尿病（インスリン治療中）。

喫煙歴：20 本×25 年，飲酒歴：なし。

現病歴：H15 年 12 月（36 歳時）発熱・咳嗽を主訴に近医を受診し左胸膜炎及び同側気胸を発見され，同医にて胸腔ドレーンを留置され当院へ転院となった。初診時左気胸と胸水のほか，左上肺野に結節影を認めた（Fig. 1）。胸腔ドレーナージにより膿性胸水を認め，胸水から結核菌が塗抹・培養ともに検出され結核性膿胸と診断した。イソニアジド・リファンピシン・エタンブトール・ピラジナミドの 4 剤で治療を開始し解熱したものの，膿胸の改善は得られなかったため H16 年 3 月当院呼吸器外科にて胸腔鏡下搔爬術を施行した。抗結核化学療法は計 6 カ月で終了し胸水は消失していたが，同年 9 月には胸水が再貯留し胸水より *Mycobacterium avium* (*M. avium*) が複数回検出された。

めイソニアジド・リファンピシン・クラリスロマイシンによる化学療法を約 1 年間行い軽快した。このとき肺内病変の増悪は認めず，左上葉の陳旧性結節影に変化はなかった。その後約 1 年間通院を自己中断していたが，今回 H18 年 10 月上旬から呼吸困難が出現し徐々に増強したため 10 月 23 日当院を再受診した。左気胸を認め，H18 年 10 月 24 日入院となった。

入院時現症：身長 169cm，体重 80.8kg，体温 36.8℃，血圧 144/100mmHg，脈拍 98/分・整，呼吸数 20/分，酸素飽和度 96%（室内気），呼吸音は左側で減弱していた。心音に異常なく，腹部・四肢にも異常を認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：白血球増多は認めず，CRP は軽度上昇，軽度の肝障害を認めた。HbA1c は 8.9% であった。

入院後経過：入院時の胸部写真を Fig. 2 に，第 3 病日の CT を Fig. 3 に示す。III 度の左気胸と，左上葉には不整形結節影を認めた。入院即日胸腔ドレーンを挿入したが肺の再膨張は不十分で，11/7 当院呼吸器外科にて開胸肺部分切除術を施行した。左肺尖部は癒着が著明であり，左 S³ 表面に黄色調の壊死組織を認め，エアリークは同部位からであった。肺尖部の癒着をすべて剥離し，瘻孔部を含めた壊死組織を部分切除した。切除した肺組織には胸膜直下に乾酪壊死を伴う肉芽腫形成を認め（Fig. 4），乾酪壊死組織は胸膜外に穿破していた。肺組織からは *M. fortuitum* が培養同定され，結核菌や *M. avium* complex は PCR・培養ともに陰性であった。術後気胸は改善し，術後の経過も順調であり，11 月 14 日退院となった。その後は，病巣は切除されたものとして化学療法を行わず外来にて経過観察していたが，H19 年 5 月 2 日左気胸を再発したため再入院となった。胸部写真および CT にて切除

別刷請求先：〒236-0051 横浜市金沢区富岡東 6-16-1

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

萩原 恵里

平成 20 年 3 月 20 日

Fig 1. Chest radiograph three years before admission in December 2003 shows pneumothorax (\Rightarrow), subpleural consolidation (\rightarrow) and pleural effusion (\blackrightarrow) in the left lung.

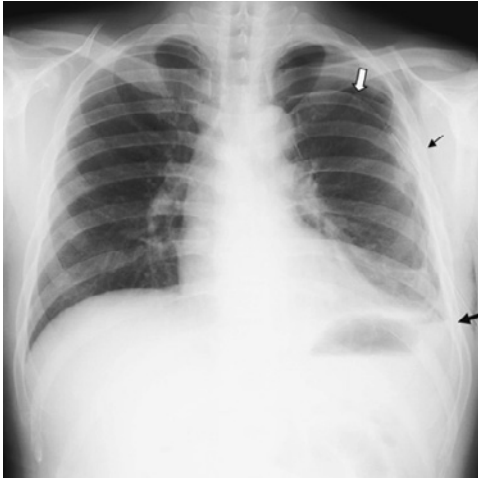


Fig 2. Chest radiograph on admission in October 2006 shows severe pneumothorax (\Rightarrow) in the left lung.

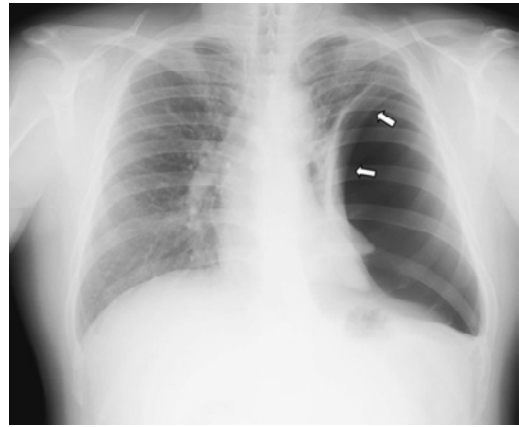


Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Blood Gas Analysis (room air)	
WBC	7,100 / μ L	TP	7.3 g/dL	pH	7.366
Neutro	62.8 %	Alb	3.9 g/dl	PCO ₂	46.7 Torr
Lymph	32.4 %	AST	42 IU/L	PO ₂	73.2 Torr
RBC	568 $\times 10^4$ / μ L	ALT	47 IU/L	HCO ₃	26.7 mmol/L
Hb	17.9 g/dL	LDH	281 IU/L		
Plt	18.5 / μ L	ALP	268 IU/L		
		γ -GTP	53 IU/L		
CRP	0.94 mg/dL	UA	8.6 mg/dL		
Glucose	228 mg/dL	BUN	10 mg/dL		
HbA1c	8.7 %	Cr	0.73 mg/dL		

Fig 3. Chest CT on October 26th 2006 shows pneumothorax and subpleural consolidation (\Rightarrow) in the left S₃ lung.

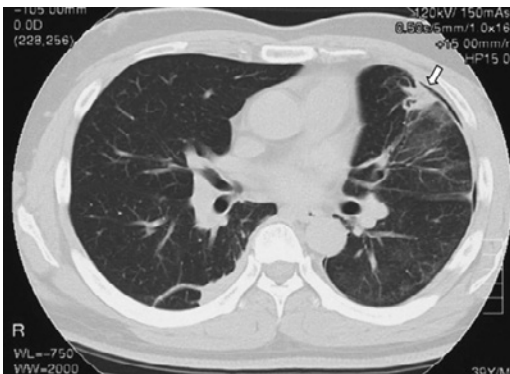
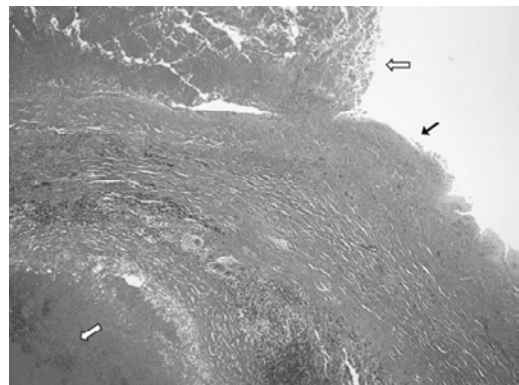


Fig 4. Microscopic findings in the resected lesion including granulomatous tissue composed of epithelioid cells, giant cells and necrotic tissue (\Rightarrow). Necrotic tissue spread to the pleural cavity (\blackrightarrow : pleura).



した手術痕跡に一致して新たな結節性陰影を認めたため、*M. fortuitum* 感染症の再燃と診断し胸腔ドレーンを2週間留置し気胸は治癒した。切除肺から培養された同菌の薬剤感受性をブロスミック法にて行い Table

2の結果を得ていたため、レボフロキサシン 400mg・クラリスロマイシン 800mgによる化学療法を開始し6月2日退院となった。

Table 2 Minimum inhibitory concentration determined with brothMIC method

Antibiotics	MIC (μg/mL)
streptomycin	32
ethambutol	4
kanamycin	8
isoniazid	8
rifampicin	1
levofloxacin	0.03
sparfloxacin	0.03
ciprofloxacin	0.03
clarithromycin	0.12

考 察

M. fortuitum は他の非結核性抗酸菌と同様、土壌・水・埃などの自然環境に常在する菌であり、迅速発育菌のIV群に含まれる。皮膚や軟部組織・骨などに病巣を形成することが多いが、肺においてもまれに感染症の起炎菌となり、その多くが日和見感染症として気管支拡張症や陳旧性肺結核などに二次感染型の感染症を来すといわれている¹⁾²⁾。

本例は、3年前に肺結核と結核性膿胸を発症し、その1年後に *M. avium* による胸膜炎を発症、その治療終了1年後に今回の肺 *M. fortuitum* 感染症を発症した。結核や非結核性抗酸菌症の治療後に *M. fortuitum* 感染症をきたすことは多く報告されている¹⁾³⁾が、これほどの短期間に続けて発症することはまれと思われる。また、肺 *M. fortuitum* 感染症の平均年齢は50~60歳代とされているが³⁾、本例は30歳代での発症であった。本例ではコントロール不良の糖尿病が比較的短期間に連続する抗酸菌感染症の誘因となっているものと思われ、糖尿病以外には易感染性につながる病態はなく、HIV感染症も否定されている。今回の肺 *M. fortuitum* 感染症も糖尿病を基礎疾患とし、肺結核治癒後の陳旧性変化に二次感染を起こしたものと推定された。しかし、結核と糖尿病との関連は多くの報告で裏づけされているのに対し、非結核性抗酸菌症と糖尿病との関連を明らかにした報告は未だ行われていない。

気胸を合併した肺 *M. fortuitum* 症の報告は調べた限りでは本邦・海外ともなく、本例が初めての報告である。肺結核での気胸合併率は5,480例を検討し1.5%との報告があるが⁴⁾、非結核性抗酸菌症では報告が少なく⁵⁾、比較的まれであると思われる。本例では、3年前の結核発症時に気胸を合併しており、そのときと同じ機序で胸膜直下の抗酸菌性病変が胸膜を穿破したものと思われた。*M. fortuitum* 以外の非結核性抗酸菌症の気胸では、難治性で固形シリコンによる気管支充填術を行った例や、病巣も含め片肺全摘した例なども報告されており⁶⁾、しばしば治療抵抗性であることがうかがわれる。

平成20年3月20日

非結核性抗酸菌症は、特に *M. avium* complex や迅速発育菌のような抗結核薬耐性菌によるものは内科治療では完治が得られず、手術可能な限局病変の場合外科治療を検討することも稀ではない。本例は気胸を機に発見された肺 *M. fortuitum* 感染症であり、気胸の治療のために外科切除を行いその肺組織から *M. fortuitum* が検出された。非結核性抗酸菌症の外科治療の成績は良好であり、手術死亡例はほとんどなく、排菌陰性化率も90%以上であるとの報告が多い⁷⁾。一肺葉内に限局する病変においては、抗結核薬耐性の抗酸菌症の場合外科治療を積極的に検討することも必要である。非結核性抗酸菌症の根治術の場合には肺葉切除術が基本であり、本例は術前には同感染症とは診断できなかったため部分切除にとどまったことがその後の再燃につながった可能性がある。また、術後化学療法を行わなかったことも再燃の一因であったと思われる。

M. fortuitum は標準的抗結核薬にはすべて耐性であるが、カルバペネム系注射剤やニューキノロン剤・マクロライドなどには感受性を示す場合が多い⁸⁾。同菌に対する薬剤選択は、菌株毎に感受性検査を施行しその結果に基づいて行うことが治療効果につながるとの報告もあるが⁹⁾、一般に非結核性抗酸菌症では薬剤感受性検査は実際の治療効果と結びつかないことが多いとされており、症例数の少ない肺 *M. fortuitum* 感染症の治療薬選択に関してはさらなる症例の集積が望まれる。

文 献

- 1) 田中栄作: *Mycobacterium fortuitum*. in 呼吸器感染症 2005. 日本胸部臨床 63 巻増刊 2004; 63: S183-4.
- 2) Official Statement of the American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 567-72.
- 3) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr: Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1271-8.
- 4) Aktogu S, Yorgancioglu A, Çirak K, Kose T, Dereli SM: Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5,480 cases. Eur Respir J 1996; 9: 2031-5.
- 5) 福元重太郎, 猪島一郎, 藤田昌樹, 桑野和善, 中西洋一: 気胸・胸膜炎を合併した *Mycobacterium intracellulare* 症の1例. 結核 2005; 80: 571-5.
- 6) 平田世雄, 辻 英一: *M. avium* complex の肺感染に難治性の気胸を併発し、左肺全摘で判明した左肺形成不全の1成人例. 結核 2003; 78: 699-704.
- 7) 岡林 寛, 濱武大輔, 吉田康浩, 中島裕康, 白日高歩: 非結核性抗酸菌症の外科治療. 呼吸 2007; 26: 254-7.

- 8) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核 1998 ; 73 : 599—605. り治療した肺 *Mycobacterium fortuitum* 症の1例. 感染症誌 2003 ; 77 : 451—5.
- 9) 久森重夫, 種田和清, 田口善夫, 田中栄作, 井上哲郎, 加藤晃史, 他：多剤併用化学療法によ

A Case of Pneumothorax Associated with Pulmonary *Mycobacterium fortuitum* Infection

Eri HAGIWARA, Akimasa SEKINE, Tomohide SATO, Tomohisa BABA, Takeshi SHINOHARA,
Takahiro ENDO, Yoko SOGO, Ryuichi NISHIHARA, Shigeru KOMATSU,
Yutaka MATSUMOTO, Takashi OGURA & Hiroshi TAKAHASHI
Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

A 39-year-old man with dyspnea was revealed to have severe pneumothorax and received partial resection of the left upper lobe after unsuccessful drainage. Necrotizing epithelioid granuloma was found in the resected lung and *Mycobacterium fortuitum* was detected from the lesion. Chemotherapy with levofloxacin and clarithromycin was started one year after surgery because of the newly found nodular shadow near the lesion. The case experienced pyothorax due to pulmonary tuberculosis three years before and *Mycobacterium avium* pleuritis one year before this episode. Three-time mycobacterial pleural infection in three years seems to be uncommon. Furthermore this is the first report of pneumothorax associated with pulmonary *Mycobacterium fortuitum* infection.

[J.J.A. Inf. D. 82 : 73~76, 2008]